



## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: 08143565 A

(43) Date of publication of application: 04.06.1996

(51) Int. Cl. C07D401/06

C07D215/08, C07D223/16, C07D223/28, C07D401/12, C07D401/12,  
C07D403/12, C07D409/12, C07D413/12, C07D471/04, C07D471/04,  
C07D471/04, C07D495/04

// A61K 31/435, A61K 31/435, A61K 31/47, A61K 31/47, A61K 31/47,  
A61K 31/47, A61K 31/55, A61K 31/55, A61K 31/55

(C07D401/06, C07D213:82, C07D215:08), (C07D401/12, C07D207:416, C07D215:08),  
(C07D401/12, C07D213:82, C07D215:08), (C07D403/12, C07D207:416, C07D223:12),  
(C07D409/12, C07D215:08, C07D333:38), (C07D413/12, C07D215:08, C07D261:18)

(21) Application number: 06282203

(22) Date of filing: 16.11.1994

(71) Applicant: FUJISAWA PHARMACEUT CO LTD

(72) Inventor: SETOI HIROYUKI  
OKAWA TAKEHIKO  
YOSHIMITSU TATSUYA  
HENMI KEIJI  
TANAKA HIROKAZU

(54) BENZAMIDE COMPOUND

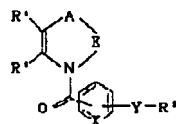
the presence of a condensation agent.

COPYRIGHT: (C)1996,JPO

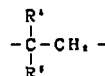
(57) Abstract:

PURPOSE: To obtain a benzamide compound shown by a specific formula, useful as a reagent having activities such as antagonistic activity against vasopressin, vasodilating action, antihypertensive action and inhibitory action on release of liver lipid.

CONSTITUTION: This compound is shown by formula I {R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> together with adjoining C form a (lower alkyl-substituted) benzene ring, pyridine ring or thio-phenylene ring; R<sup>3</sup> is a (substituted) alkenyl, an aryl or a (substituted) heterocyclic ring; A is a group of formula II (R<sup>4</sup> and R<sup>5</sup> are each H or R<sup>4</sup> is H and R<sup>5</sup> is hydroxy or a lower alkylamine or R<sup>4</sup> and R<sup>5</sup> are bound to form oxo); E is a lower alkylene or phenylene; X is CH or N; Y is a single bond or a group of formula III [R is H, tolylbenzoyl or a (substituted) amino]} such as 4-[6-(2,3-dimethylbenzoylamino)nicotinoyl]5,6,7,8-tetrahydro 4H-thieno[3,2-b]azepine. For example, the compound is preferably obtained by reacting a compound of formula IV with a compound of formula V in



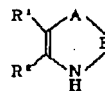
I



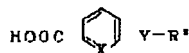
II



III



IV



V

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平8-143565

(43) 公開日 平成8年(1996)6月4日

(51) Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 401/06	2 1 3			
215/08				
223/16		A		
223/28				
401/12	2 0 7			

審査請求 未請求 請求項の数 1 O L (全 26 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平6-282203

(22) 出願日 平成6年(1994)11月16日

(71) 出願人 000005245

藤沢薬品工業株式会社

大阪府大阪市中央区道修町3丁目4番7号

(72) 発明者 瀬戸井 宏行

茨城県つくば市並木4-13-1

(72) 発明者 大川 武彦

茨城県結城郡石下町向石下944-2

(72) 発明者 善光 龍哉

茨城県取手市新取手5-19-4

(72) 発明者 逸見 恵次

茨城県つくば市下広岡608-37

(72) 発明者 田中 洋和

兵庫県宝塚市花屋敷荘園3-10-21

(74) 代理人 弁理士 高島 一

(54) 【発明の名称】 ベンズアミド化合物

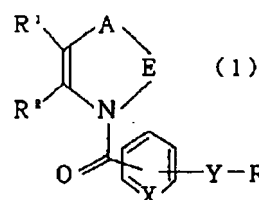
(57) 【要約】

【目的】 パソプレシン拮抗作用を有し、高血圧、心不全、腎不全、浮腫などの治療および/または予防剤として有用な新規化合物の提供。

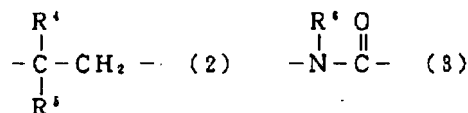
【構成】 式(1) [式中、R<sup>1</sup> と R<sup>2</sup> は隣接するC原子と共にベンゼン環、ピリジン環又はチオフェン環を形成し、R<sup>3</sup> は (i) 置換されてもよい低級アルケニル、

(i i) アリール、又は (i i i) 置換されてもよい複素環基、Aは式(2) (ここで、(i) R<sup>4</sup> と R<sup>5</sup> は H、(i i) R<sup>4</sup> が Hで R<sup>5</sup> が -OH又は低級アルキルアミノ、又は (i i i) R<sup>4</sup> と R<sup>5</sup> がオキソ)、Eは低級アルキレン又はフェニレン、Xは CH又は N、Yは単結合又は式(3) (ここで、R<sup>6</sup> は H、トリルベンゾイル、又は置換されてもよいアミノである。) ] で表わされる化合物およびその塩。

【化1】



【化2】

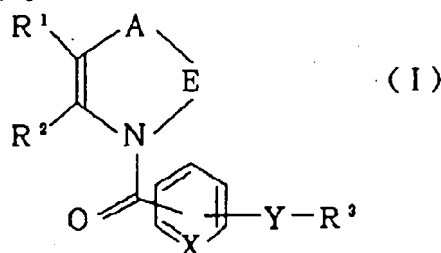


1

【特許請求の範囲】

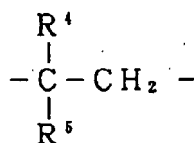
【請求項1】 一般式 (I)

【化1】



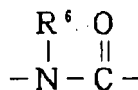
【式中、R<sup>1</sup> と R<sup>2</sup> は隣接する炭素原子と一緒にあって、ベンゼン環、ピリジン環もしくはチオフェン環を形成し、それらの環は低級アルキルで置換されていてもよい、R<sup>3</sup> は (i) シアノおよびアリールよりなる群から選ばれた置換基で置換されていてもよい低級アルケニル、(ii) アリール、または (iii) 低級アルキルおよびアリールよりなる群から選ばれた置換基で置換されていてもよい複素環基、A は

【化2】



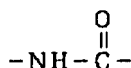
(ここで、(i) R<sup>4</sup> と R<sup>5</sup> は各々水素であるか、(ii) R<sup>4</sup> が水素で R<sup>5</sup> がヒドロキシもしくは低級アルキルアミノであるか、あるいは (iii) R<sup>4</sup> と R<sup>5</sup> が一緒になってオキソを形成する。) であり、E は低級アルキレンまたはフェニレン、X は CH または N、Y は単結合または

【化3】



(ここで、R<sup>6</sup> は (i) 水素、(ii) トリルベンゾイル、または (iii) 低級アルキルもしくはアシルによって置換されていてもよいアミノである。) である。但し、Y が単結合または

【化4】



であるときは、1) R<sup>1</sup> と R<sup>2</sup> が隣接する炭素原子と一緒にあって、ピリジン環もしくはチオフェン環を形成し、それらの環は低級アルキルで置換されていてもよいか、

2) R<sup>3</sup> がシアノおよびアリールよりなる群から選ばれた置換基で置換されていてもよい低級アルケニル、または低級アルキルおよびアリールよりなる群から選ばれた

2

置換基で置換された複素環基であるか、

3) E がフェニレンである。】で表わされるベンズアミド化合物およびその塩。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、新規ベンズアミド化合物およびその塩に関するものである。より詳細には、本発明は、パソプレシン拮抗作用、血管拡張作用、降圧作用、肝糖質放出阻害作用、メサングウム細胞増殖抑制作用、利尿作用、血小板凝集抑制作用、オキシトシン拮抗作用などの活性を有し、医薬として有用な新規ベンズアミド化合物およびその塩に関するものである。

【0002】

【従来の技術】 パソプレシン拮抗作用を有する化合物としては、たとえば国際特許出願公開WO94/14796および特開平6-172317号公報に記載された化合物が知られている。

【0003】

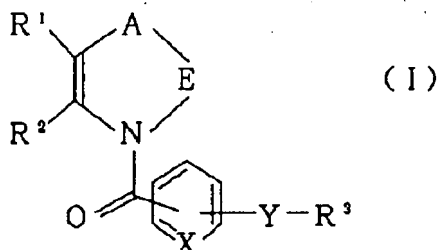
【発明の目的】 本発明の目的は、上記活性を有する新規かつ有用なベンズアミド化合物およびその塩を提供することである。

【0004】

【発明の構成】 本発明の目的とするベンズアミド化合物は新規であり、一般式 (I)

【0005】

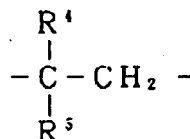
【化5】



【0006】 【式中、R<sup>1</sup> と R<sup>2</sup> は隣接する炭素原子と一緒にあって、ベンゼン環、ピリジン環もしくはチオフェン環を形成し、それらの環は低級アルキルで置換されていてもよい、R<sup>3</sup> は (i) シアノおよびアリールよりなる群から選ばれた置換基で置換されていてもよい低級アルケニル、(ii) アリール、または (iii) 低級アルキルおよびアリールよりなる群から選ばれた置換基で置換されていてもよい複素環基、A は

【0007】

【化6】



【0008】 (ここで、(i) R<sup>4</sup> と R<sup>5</sup> は各々水素で

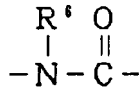
3

4

あるか、(11)  $R^4$  が水素で  $R^5$  がヒドロキシもしくは低級アルキルアミノであるか、あるいは(111)  $R^4$  と  $R^5$  が一緒になってオキソを形成する。)であり、Eは低級アルキレンまたはフェニレン、XはCHまたはN、Yは単結合または

【0009】

【化7】

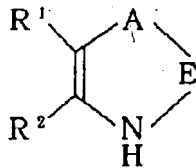


【0010】(ここで、 $R^6$  は(1)水素、(11)トリルベンゾイル、または(111)低級アルキルもしくはアシルによって置換されていてもよいアミノである。)である。但し、Yが単結合または

【0011】

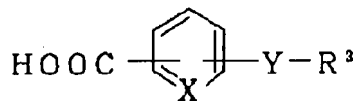
【化8】

方法1



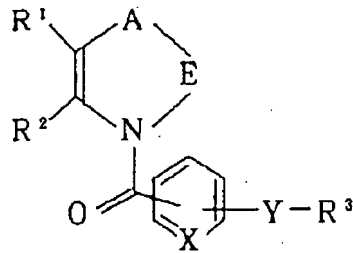
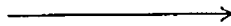
(II)  
またはその塩

+



(III)

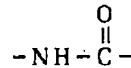
またはそのカルボキシ基における  
反応性誘導体あるいはそれらの塩



(I)  
またはその塩

【0015】

【化10】



【0012】であるときは、1)  $R^1$  と  $R^2$  が隣接する炭素原子と一緒にあって、ピリジン環もしくはチオフェン環を形成し、それらの環は低級アルキルで置換されていてもよいが、

2)  $R^3$  がシアノおよびアリールよりなる群から選ばれた置換基で置換されていてもよい低級アルケニル、または低級アルキルおよびアリールよりなる群から選ばれた置換基で置換された複素環基であるか、

3) Eがフェニレンである。】で表わされる。

【0013】目的化合物(I)またはその塩は次の反応式で示される諸方法によって製造できる。

【0014】

\* 【化9】

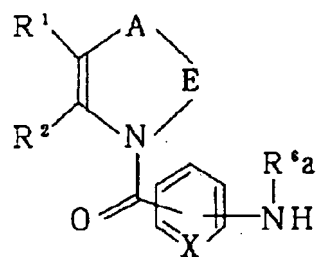
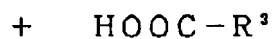
(4)

特開平8-143565

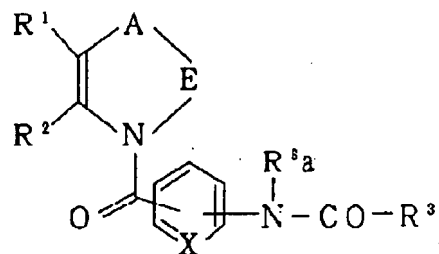
5

6

## 方法2

(IV)  
またはその塩

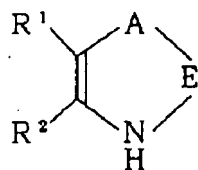
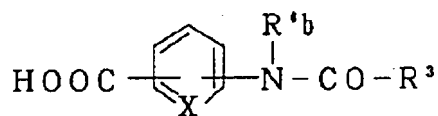
(V)

またはそのカルボキシ基における  
反応性誘導体あるいはそれらの塩(Ia)  
またはその塩

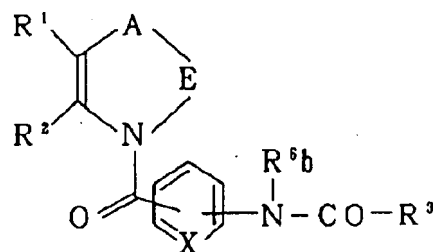
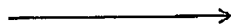
[0016]

\* \* [化11]

## 方法3

(II)  
またはその塩

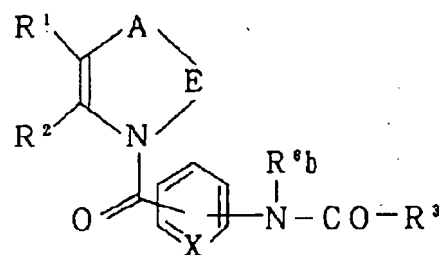
(IIa)

またはそのカルボキシ基における  
反応性誘導体あるいはそれらの塩(Ib)  
またはその塩

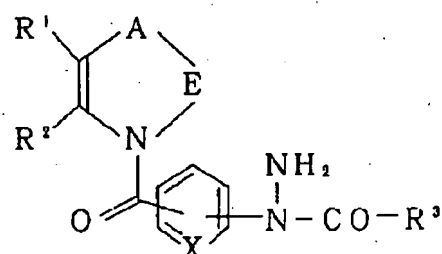
[0017]

[化12]

## 方法4



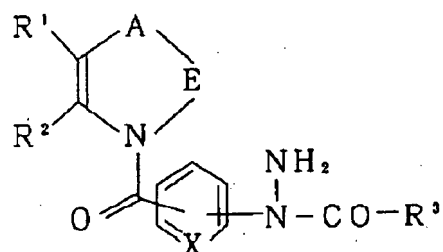
脱アシル化

(Ib)  
またはその塩(Ic)  
またはその塩

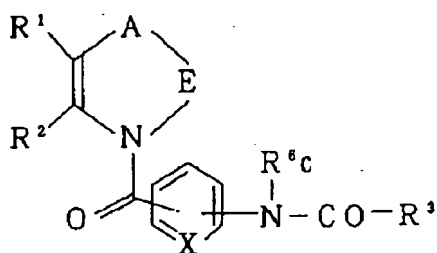
\* \* 化13]

[0018]

## 方法5

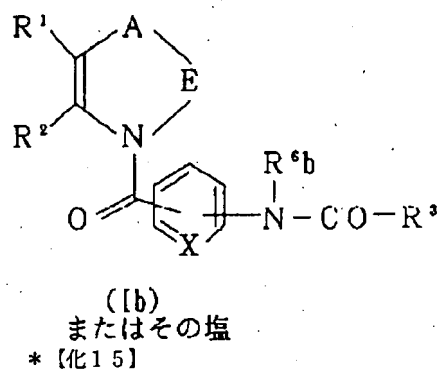
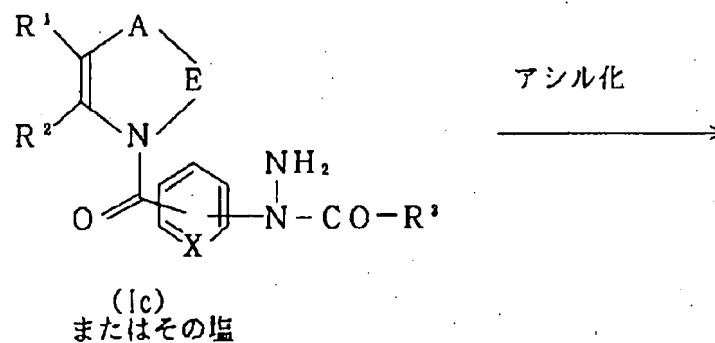


アルキル化

(Ic)  
またはその塩(Id)  
またはその塩  
[化14]

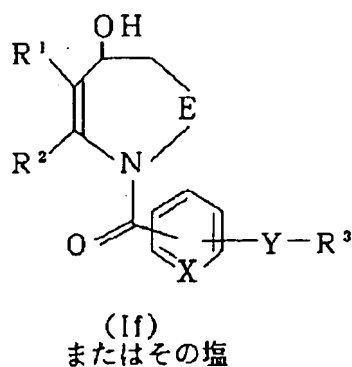
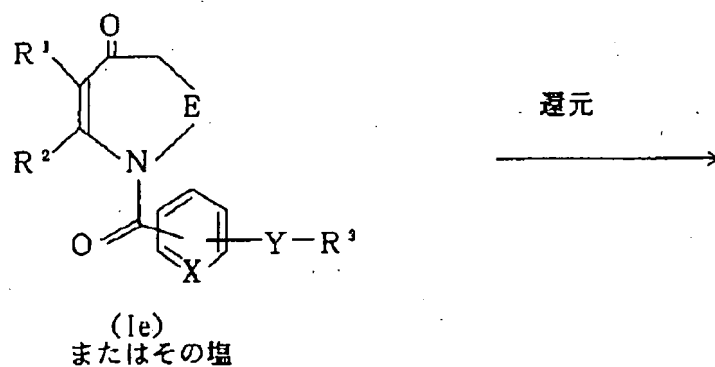
[0019]

## 方法6



[0020]

## 方法7

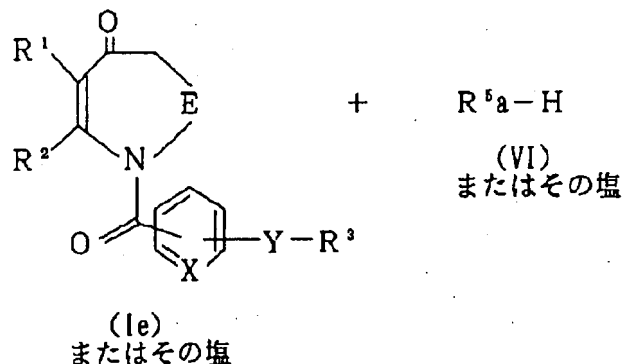


[0021]

50 【化16】

II  
方法8

12



【0022】上記反応式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、A、E、XおよびYは各々上に定義した通りであり、R<sup>5a</sup>は水素またはトリルベンゾイルであり、R<sup>5b</sup>はアシルアミノであり、R<sup>5c</sup>は低級アルキルアミノであり、R<sup>5a</sup>は低級アルキルアミノである。

【0023】本明細書の上記および以後の説明において、本発明の範囲に包含される種々の定義の好適な例を以下詳細に説明する。「低級」なる語は、とくに断わらない限り、1~6個の炭素原子を有する基、好ましくは1~4個の炭素原子を有するものを意味するものとする。好適な「低級アルキル」ならびに「複素環低級アルキル」、「低級アルキルスルホニル」、「低級アルキルアミノ低級アルキル」、「低級アルキルカルバモイル」、「アシル低級アルキル」、「低級アルキルアミノ」および「アリール低級アルキル」なる表現中の好適な低級アルキル部分は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第三級ブチル、ヘキシルなどの直鎖状または分枝鎖状のものであってよく、そのなかでも好ましいのは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第三級ブチルなどのC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキルである。

【0024】好適な「アリール」および「アリールスルホニル」なる表現中の好適なアリール部分としては、フェニル、ナフチル、低級アルキル置換フェニル（たとえ

ばトリル、キシリル、メシチル、クメニル、ジ第二級ブチルフェニルなど）などのC<sub>6</sub>~C<sub>10</sub>アリールが挙げられ、これらのうちでも好ましいのは、フェニル、トリルまたはキシリルである。

【0025】好適な「ハロゲン」としては、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素が挙げられ、なかでも好ましいのは、フッ素、塩素である。

【0026】好適な「低級アルキルアミノ」としては、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ、第三級ブチルアミノ、イソブチルアミノ、ペンチルアミノ、ヘキシルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、ジイソプロピルアミノ、ジペンチルアミノ、ジヘキシルアミノ、N-メチルエチルアミノなどの、モノまたはジ低級アルキルアミノが挙げられ、なかでも好ましいのはメチルアミノ、ジメチルアミノである。

【0027】好適な「複素環基」ならびに「複素環低級アルキル」および「複素環カルボニル」なる表現中の好適な複素環部分は、窒素原子、硫黄原子および酸素原子のうちから選ばれた少なくとも1個のヘテロ原子を含有するものであってよく、飽和または不飽和の単環式または多環式複素環基を包含する。好ましい複素環基としては、1~4個の窒素原子を含有する3~6員不飽和複素



単環基、たとえばピロリル、ピロリニル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアゾリル [たとえば4H-1, 2, 4-トリアゾリル, 1H-1, 2, 3-トリアゾリル, 2H-1, 2, 3-トリアゾリルなど]、テトラゾリル [たとえば1H-テトラゾリル, 2H-テトラゾリルなど] など; 1~4個の窒素原子を含有する3~7員飽和複素単環基 [たとえばピロリジニル、イミダゾリジニル、ピペリジル、ピペラジニル、ホモピペラジニルなど]; 1~4個の窒素原子を含有する飽和複素多環基、たとえばキヌクリジニルなど; 1~5個の窒素原子を含有する不飽和縮合複素環基、たとえばインドリル、イソインドリル、インドリジニル、ベンゾイミダゾリル、キノリル、イソキノリル、インダゾリル、ベンソトリアゾリル、テトラゾロピジダジニル [たとえばテトラゾロ [1, 5-b] ピリジダジニルなど] などのN含有複素環基; 1個の酸素原子を含有する3~6員不飽和複素単環基、たとえばピラニル、フリルなど; 1~2個の硫黄原子を含有する3~6員不飽和複素単環基、たとえばチエニルなど; 1~2個の酸素原子と1~3個の窒素原子とを含有する3~6員不飽和複素単環基、たとえばオキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル [たとえば1, 2, 4-オキサジアゾリル, 1, 3, 4-オキサジアゾリル, 1, 2, 5-オキサジアゾリルなど] など; 1~2個の酸素原子と1~3個の窒素原子とを含有する3~6員飽和複素単環基 [たとえばモルホリニルなど]; 1~2個の酸素原子と1~3個の窒素原子とを含有する不飽和縮合複素環基 [たとえばベンゾフラザニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾオキサジアゾリルなど]; 1~2個の硫黄原子と1~3個の窒素原子とを含有する3~6員不飽和複素単環基、たとえばチアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル [たとえば1, 2, 4-チアジアゾリル, 1, 3, 4-チアジアゾリル, 1, 2, 5-チアジアゾリルなど] など; 1~2個の硫黄原子と1~3個の窒素原子とを含有する3~6員飽和複素単環基 [たとえばチアゾリジニルなど]; 1~2個の硫黄原子と1~3個の窒素原子とを含有する不飽和縮合複素環基 [たとえばベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリルなど]; 1~2個の酸素原子を含有する不飽和縮合複素環基 [たとえばベンゾフラニル、ベンゾ

40 オキサゾリルなど] などが挙げられる。なかでも好ましいのは、窒素原子、硫黄原子および酸素原子のうちから選ばれた1~2個のヘテロ原子を有する5または6員不飽和複素単環基であり、たとえばピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピラニル、フリル、チエニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリルが挙げられ、より好ましくはピロリル、ピリジル、フリル、チエニル、オキサゾリル、イソオキサゾリルである。

【0028】該「複素環基」は、低級アルキルおよびアリールよりなる群から選ばれた置換基 (好ましくは1~3個の置換基) で置換されていてもよく、たとえばN-メチルピロリル、メチルピリジル、メチルチエニル、メチルイソオキサゾリル、N-フェニルピロリル、N-トリルピロリル、フェニルピリジル、フェニルチエニル、フェニルイソオキサゾリル、5-メチル-3-フェニルイソオキサゾリルなどが挙げられる。

【0029】好適な「アシル」および「アシルアミノ」なる表現中の好適なアシル部分としては、カルボキシ、エステル化されたカルボキシ、カルバモイル、低級アルキルカルバモイル、低級アルキルアミノ低級アルキル置換カルバモイル、複素環低級アルキル置換カルバモイル、アシル低級アルキル置換カルバモイル、低級アルキルアミノ置換カルバモイル、複素環基置換カルバモイル、低級アルカノイル、アロイル、複素環カルボニル、低級アルキルスルホニル、アリールスルホニルなどが挙げられる。

【0030】エステル化されたカルボキシとしては、置換または無置換低級アルコキシカルボニル [たとえばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、第三級ブトキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニル、2-(ジメチルアミノ)エトキシカルボニル、2-ヨードエトキシカルボニル、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニルなど]、置換または無置換アリールオキシカルボニル [たとえばフェノキシカルボニル、4-ニトロフェノキシカルボニル、2-ナフチルオキシカルボニルなど]、置換または無置換アリール低級アルコキシカルボニル [たとえばベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル、ベンズヒドリルオキシカルボニル、4-ニトロベンジルオキシカルボニルなど] などが挙げられ、なかでも好ましいのは、低級アルコキシカルボニルである。

【0031】低級アルキルカルバモイルとしては、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、プロピルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、N-メチル-N-エチルカルバモイルなどの、モノまたはジ低級アルキルカルバモイルが挙げられる。

【0032】低級アルキルアミノ低級アルキル置換カルバモイルとしては、メチルアミノメチルカルバモイル、ジメチルアミノメチルカルバモイル、メチルアミノエチルカルバモイル、ジメチルアミノエチルカルバモイル、ジメチルアミノプロピルカルバモイルなどの、モノまたはジ低級アルキルアミノ低級アルキル置換カルバモイルが挙げられ、なかでも好ましいのはジメチルアミノエチルカルバモイル、ジメチルアミノプロピルカルバモイルである。

【0033】複素環低級アルキル置換カルバモイルとしては、ピペラジニル、N-メチルピペラジニル、ジメチルアミノピペリジル、ピペリジルもしくはモルホリニル

50

15

などで置換された低級アルキル置換カルバモイルが挙げられ、なかでも好ましいのはピベリジルエチルカルバモイル、モルホリノエチルカルバモイルである。

【0034】アシル低級アルキル置換カルバモイルとしては、カルボキシ低級アルキルカルバモイル、エステル化カルボキシ低級アルキルカルバモイル、カルバモイル低級アルキルカルバモイル、低級アルキルカルバモイル低級アルキルカルバモイル、低級アルカノイル低級アルキルカルバモイル、アロイル低級アルキルカルバモイル、複素環カルボニル低級アルキルカルバモイル、低級アルキルスルホニル低級アルキルカルバモイル、アリー

ルスルホニル低級アルキルカルバモイルなどが挙げられ、なかでも好ましいのはカルバモイル低級アルキルカルバモイルで、より好ましいのはカルバモイルメチルカルバモイルである。

【0035】低級アルキルアミノ置換カルバモイルとしては、メチルアミノカルバモイル、ジメチルアミノカルバモイル、エチルアミノカルバモイル、ジエチルアミノカルバモイルなどのモノまたはジ低級アルキルアミノカルバモイルが挙げられ、なかでも好ましいのはジメチルアミノカルバモイルである。

【0036】複素環基置換カルバモイルとしては、ピベラジニル、N-メチルピベラジニル、ジメチルアミノピベリジル、ピロリル、ピリジル、ピベリジル、モルホリニルもしくはキヌクリジニルなどで置換されたカルバモイルが挙げられ、なかでも好ましいのはピリジルカルバモイル、ピベリジルカルバモイル、モルホリニルカルバモイル、キヌクリジニルカルバモイルである。

【0037】低級アルカノイルとしては、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、パレリル、イソパレリル、ピバロイル、ヘキサノイル、トリフルオロアセチルなどの置換または無置換のものが挙げられ、なかでも好ましいのは、ホルミル、アセチルである。アロイルとしては、ベンゾイル、ナフトイル、トル

オイル、キシロイル、ジ第二級ブチルベンゾイル、トリルベンゾイル、アミノベンゾイル、トリルベンゾイルアミノベンゾイルなどの置換または無置換のものが挙げられる。

【0038】「複素環カルボニル」なる表現中の複素環部分としては、前記例示したものが挙げられ、たとえばピベラジニルカルボニル、N-メチルピベラジニルカルボニル、ジメチルアミノピベリジルカルボニル、ピロリルカルボニル、ピリジルカルボニル、ピベリジルカルボニル、モルホリニルカルボニル、キヌクリジニルカルボニルなどが挙げられる。低級アルキルスルホニルとしては、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、ブチルスルホニルなどが挙げられ、なかでも好ましいのはメチルスルホニルである。アリールスルホニルとしては、フェニルスルホニル、トリルスルホニル、ジメトキシフェニルスルホニルなどの置換または無

16

置換のものが挙げられ、なかでも好ましいのはフェニルスルホニルである。

【0039】「低級アルケニル」としては、ビニル、1-プロペニル、アリル、イソプロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニルなどの直鎖状または分枝鎖状C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>アルケニルが挙げられ、なかでも好ましいのはビニル、1-プロペニル、アリル、イソプロペニル、1-ブテニル、2-ブテニルなどのC<sub>2</sub>~C<sub>4</sub>アルケニルである。該「低級アルケニル」は、シアノおよびアリールよりなる群より選ばれた置換基（好ましくは1~3個の置換基）で置換されていてもよく、たとえば（2-メチルフェニル）ビニル、1-シアノ-2, 2-ジフェニルビニルなどが挙げられる。

【0040】好適な「低級アルキレン」としては、メチレン、エチレン、トリメチレンなどの直鎖状または分枝鎖状C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキレンが挙げられ、そのなかでも好ましいのはメチレン、エチレンのようなC<sub>1</sub>~C<sub>2</sub>アルキレンである。

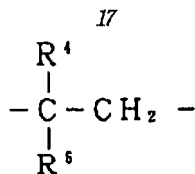
【0041】「カルボキシ保護基」としては、置換または無置換低級アルキル〔たとえばメチル、エチル、プロピル、ブチル、第三級ブチル、ヘキシル、2-ヨードエチル、2, 2, 2-トリクロロエチルなど〕、置換または無置換アリール〔たとえばフェニル、ナフチル、4-ニトロフェニルなど〕、置換または無置換アリール低級アルキル〔たとえばベンジル、フェネチル、ベンズヒドリル、4-ニトロベンジルなど〕などの慣用のカルボキシ保護基が挙げられる。

【0042】R<sup>3</sup>で示されるアリールは、低級アルキルおよびアリールよりなる群から選ばれた置換基（好ましくは1~3個の置換基）で置換されていてもよく、たとえばトリル、キシリル、メシチル、クメニル、トリルフェニルなどが挙げられる。

【0043】好ましい化合物(I)は、R<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>が隣接する炭素原子と一緒にあって、ベンゼン環、ピリジン環もしくはチオフェン環を形成し、それらの環は低級アルキルで置換されていてもよく、R<sup>3</sup>が(i)シアノおよびアリールよりなる群から選ばれた置換基で置換されていてもよい低級アルケニル、(ii)低級アルキルおよびアリールよりなる群から選ばれた置換基で置換されていてもよいアリール、または(iii)低級アルキルおよびアリールよりなる群から選ばれた置換基で置換されていてもよい複素環基（該複素環基はピロリル、ピリジル、フリル、チエニル、オキサゾリルおよびイソオキサゾリルから選ばれる）、Aが

【0044】

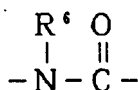
【化17】



【0045】（ここで、(i)  $\text{R}^4$  と  $\text{R}^5$  は各々水素であるか、(ii)  $\text{R}^4$  が水素で  $\text{R}^5$  が低級アルキルアミノであるか、あるいは (iii)  $\text{R}^4$  と  $\text{R}^5$  が一緒になってオキソを形成する。）であり、Eがメチレン、エチレンまたはフェニレン、XがCHまたはN、Yが単結合または

【0046】

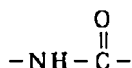
【化18】



【0047】（ここで、 $\text{R}^6$  は (i) 水素、(ii) トリルベンゾイル、または (iii) 低級アルキルもしくはアシルによって置換されていてもよいアミノである（該アシルは低級アルコキシカルボニル、低級アルカノイル、アロイル、低級アルキルスルホニルおよびアリールスルホニルから選ばれる））である。但し、Yが単結合または

【0048】

【化19】



【0049】であるときは、1)  $\text{R}^1$  と  $\text{R}^2$  が隣接する炭素原子と一緒にあって、ビリジン環もしくはチオフェン環を形成し、それらの環は低級アルキルで置換されていてもよいか、

2)  $\text{R}^3$  がシアノおよびアリールよりなる群から選ばれた置換基で置換されていてもよい低級アルケニル、または低級アルキルおよびアリールよりなる群から選ばれた置換基で置換された複素環基であるか、

3) Eがフェニレンである。

【0050】目的化合物(I)の医薬として許容される好適な塩は、慣用的な無毒性塩であって、無機酸付加塩【たとえば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、磷酸塩など】、有機酸付加塩【たとえば辛酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩など】などの酸付加塩、アルカリ金属塩【たとえばナトリウム塩、カリウム塩など】、アルカリ土類金属塩【たとえばカルシウム塩、マグネシウム塩など】などの金属塩などがそれらに包含される。

【0051】目的化合物(I)の製造法を以下に詳細に説明する。

方法1

18

目的化合物(I)またはその塩は、化合物(II)またはその塩を化合物(III)またはそのカルボキシ基における反応性誘導体あるいはそれらの塩と反応させることにより製造できる。化合物(I)、(II)ならびに(III)およびそのカルボキシ基における反応性誘導体の好適な塩としては、化合物(I)について例示したものと同一ものを挙げるができる。

【0052】化合物(III)のカルボキシ基における好適な反応性誘導体としては、酸ハロゲン化物、分子内酸無水物、分子間酸無水物および混合酸無水物を含めての酸無水物、活性アミド、活性エステルなどが挙げられる。該反応性誘導体の好適な例としては、酸塩化物；酸アジド；置換磷酸【たとえばジアルキル磷酸、フェニル磷酸、ジフェニル磷酸、ジベンジル磷酸、ハロゲン化磷酸など】、ジアルキル亜磷酸、亜硫酸、チオ硫酸、硫酸、スルホン酸【たとえばメタンスルホン酸など】、脂肪族カルボン酸【たとえば酢酸、プロピオン酸、酪酸、イソ酪酸、ピバル酸、ペンタン酸、イソペンタン酸、2-エチル酪酸、トリクロロ酢酸など】、芳香族カルボン酸【たとえば安息香酸など】などの酸との混合酸無水物；対称酸無水物；イミダゾール、4-置換イミダゾール、ジメチルピラゾール、トリアゾールもしくはテトラゾールとの活性アミド；活性エステル【例えばシアノメチルエステル、メトキシメチルエステル、ジメチルイミノメチル[(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N=CH-]エステル、ビニルエステル、プロパルギルエステル、p-ニトロフェニルエステル、2,4-ジニトロフェニルエステル、トリクロロフェニルエステル、ペンタクロロフェニルエステル、メシルフェニルエステル、フェニルアゾフェニルエステル、フェニルチオエステル、p-ニトロフェニルチオエステル、p-クレジルチオエステル、カルボキシメチルチオエステル、ピラニルエステル、ビリジルエステル、ピペリジルエステル、8-キノリルチオエステルなど】もしくはN-ヒドロキシ化合物【たとえばN,N-ジメチルヒドロキシルアミン、1-ヒドロキシ-2-(1H)-ビリドン、N-ヒドロキシスクシニミド、1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾールなど】とのエステルなどが挙げられる。これらの反応性誘導体は使用する化合物(III)の種類に応じて、それらの中から適宜選択することができる。

【0053】反応は、通常、慣用の溶媒、たとえば水、アルコール【たとえばメタノール、エタノールなど】、アセトン、ジオキサン、アセトニトリル、クロロホルム、塩化メチレン、塩化エチレン、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、N,N-ジメチルホルムアミド、ビリジン、反応に悪影響を及ぼさないその他の任意の溶媒の中で実施する。これらの慣用の溶媒は、水との混合物として用いてもよい。

【0054】この反応において、化合物(III)を遊離酸の形で、またはその塩の形で、使用するときには、

19

N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、N-シクロヘキシル-N'-モルホリノエチルカルボジイミド、N-シクロヘキシル-N'-(4-ジエチルアミノシクロヘキシル)カルボジイミド、N, N'-ジエチルカルボジイミド、N, N'-ジイソプロピルカルボジイミド、N-エチル-N'-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、N, N'-カルボニルビス(2-メチルイミダゾール)、ペンタメチレンケテン-N-シクロヘキシルイミン、ジフェニルケテン-N-シクロヘキシルイミン、エトキシアセチレン、1-アルコキシ-1-クロロエチレン、亜磷酸トリアルキル、ポリ磷酸エチル、ポリ磷酸イソプロピル、オキシ塩化リン(塩化ホスホリル)、三塩化リン、ジフェニルホスホリルアジド、クロロ磷酸ジフェニル、ジフェニルホスフィン酸クロリド、塩化チオニル、塩化オキサリル、ハロギン酸低級アルキル[たとえばクロロギン酸エチル、クロロギン酸イソプロピルなど]、トリフェニルホスフィン、2-エチル-7-ヒドロキシベンゾイソオキサゾリウム塩、水酸化2-エチル-5-(m-スルホフェニル)イソオキサゾリウム分子内塩、1-(p-クロロベンゼンスルホニルオキシ)-6-クロロ-1H-ベンゾトリアゾール、いわゆるヴィルスマイヤー試薬(N, N-ジメチルホルムアミドと塩化チオニル、ホスゲン、クロロギン酸トリクロロメチル、オキシ塩化リンなどの反応により調製される)などの慣用の縮合剤の存在下に反応を実施するのが好ましい。

【0055】亜炭酸アルカリ金属、トリ低級アルキルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、N-低級アルキルモルホリン、N, N-ジ低級アルキルアニリン(たとえばN, N-ジメチルアニリンなど)、N, N-ジ低級アルキルベンジルアミンなどの無機もしくは有機塩基の存在下に反応を実施することもできる。反応温度はとくに限定されず、通常、冷却下ないし加熱下に反応を実施する。

#### 【0056】方法2

目的化合物(Ia)またはその塩は、化合物(IV)またはその塩を化合物(V)またはそのカルボキシ基における反応性誘導体あるいはそれらの塩と反応させることにより製造できる。化合物(Ia)、(IV)ならびに(V)およびそのカルボキシ基における反応性誘導体の好適な塩としては、化合物(I)について例示したものと同一ものを挙げる事ができる。この反応は、方法1と実質的に同様にして実施でき、従って、この反応の反応方式および反応条件(たとえば溶媒、反応温度など)については、方法1のところで説明を参照すればよい。この反応において、R<sup>6</sup>aが水素である化合物(IV)およびR<sup>6</sup>aがトリルフェニルである化合物(V)を用いて、R<sup>6</sup>aがトリルベンゾイル、R<sup>6</sup>aがトリルフェニルである化合物(Ia)を得ることができる。この場合、化合物(IV)に対して、化合物(V)を2当量か

20

ら過剰量使用すればよい。

#### 【0057】方法3

目的化合物(Ib)またはその塩は、化合物(II)またはその塩を化合物(IIIa)またはそのカルボキシ基における反応性誘導体あるいはそれらの塩と反応させることにより製造できる。化合物(Ib)、(II)ならびに(IIIa)およびそのカルボキシ基における反応性誘導体の好適な塩としては、化合物(I)について例示したものと同一ものを挙げる事ができる。この反応は、方法1と実質的に同様にして実施でき、従って、この反応の反応方式および反応条件(たとえば溶媒、反応温度など)については、方法1のところで説明を参照すればよい。

#### 【0058】方法4

目的化合物(Ic)またはその塩は、化合物(Ib)またはその塩を脱アシル化反応に付すことにより製造できる。化合物(Ib)および(Ic)の好適な塩としては、化合物(I)について例示したものと同一ものを挙げる事ができる。この反応は、加水分解などの常法に従って実施する。加水分解は、塩基あるいはルイス酸を含めての酸の存在下に実施するのが好ましい。好適な塩基としては、アルカリ金属[たとえばリチウム、ナトリウム、カリウムなど]、アルカリ土類金属[たとえばマグネシウム、カルシウムなど]、これらの水酸化物もしくは炭酸塩もしくは重炭酸塩、トリアルキルアミン[たとえばトリメチルアミン、トリエチルアミンなど]、ピコリン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノン-5-エン、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカン-7-エンなどの無機塩基および有機塩基が挙げられる。好適な酸としては、有機酸[たとえばギン酸、酢酸、プロピオン酸、トリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸など]、無機酸[たとえば塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸など]およびルイス酸[たとえば三臭化ホウ素など]が挙げられる。反応は、通常、水、アルコール[たとえばメタノール、エタノールなど]、キシレン、ジエチレングリコールモノメチルエーテル、塩化メチレン、テトラヒドロフラン、これらの混合物などの溶媒または反応に悪影響を及ぼさないその他の任意の溶媒中で実施する。液状の塩基もしくは酸は、溶媒としても使用できる。反応温度はとくに限定されず、通常、冷却下ないし加熱下に反応を実施する。

#### 【0059】方法5

目的化合物(Id)またはその塩は、化合物(Ic)またはその塩をアルキル化剤と反応させることにより製造できる。化合物(Ic)および(Id)の好適な塩としては、化合物(I)について例示したものと同一ものを挙げる事ができる。好適なアルキル化剤としては、ハロゲン化低級アルキル[たとえばヨウ化メチル、ヨウ化エチルなど]、脂肪族ケトン[たとえばアセトン、エチ

21

ルメチルケトンなど)、カルボアルデヒド[たとえばホルムアルデヒド、エタナルなど]、オルトカルボン酸エステル[たとえばオルトギ酸トリエチルなど]などのカルボニル化合物と化学還元用、接触還元用を含めての還元剤[たとえばギ酸、水素化ホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素ナトリウム、パラジウム炭など]との組合せが挙げられる。ハロゲン化低級アルキルをアルキル化剤として用いるときには、アルカリ金属[たとえばナトリウム、カリウムなど]、アルカリ土類金属[たとえばマグネシウム、カルシウムなど]、これらの水素化物もしくは水酸化物もしくは炭酸塩もしくは重炭酸塩、トリ低級アルキルアミン、N、N-ジ低級アルキルアニリンなどの塩基の存在下で実施するのが好ましい。反応は、通常、反応に悪影響を及ぼさない慣用の溶媒、たとえば水、ジオキサン、アルコール[たとえばメタノール、エタノールなど]、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、酢酸、N、N-ジメチルホルムアミド、またはこれらの混合物中で実施する。なお、上記のアルキル化剤または塩基が液状の場合には、それを溶媒としても使用することができる。反応温度はとくに限定されず、冷却下ないし加熱下に反応を実施することができる。

#### 【0060】方法6

目的化合物(Ib)またはその塩は、化合物(Ic)またはその塩をアシル化剤と反応させることにより製造できる。化合物(Ib)および(Ic)の好適な塩としては、化合物(I)について例示したものと同一ものを挙げることができる。アシル化剤としては、式  $R^8-OH$  [ここに、 $R^8$  は上に例を挙げて説明した通りのアシルである] によって表わされる有機酸もしくはその反応性誘導体が挙げられる。該有機酸の好適な反応性誘導体としては、酸ハロゲン化物[たとえば酸塩化物、酸臭化物など]、酸アジド、酸無水物、活性アミド、活性エステルなどの慣用のものが挙げられる。遊離酸をアシル化剤として用いるときには、アシル化反応を、N、N'-ジシクロヘキシルカルボジイミドなどの慣用の縮合剤の存在下で実施するのが好ましい。反応は、通常、慣用の溶媒、たとえば水、アセトン、ジオキサン、クロロホルム、塩化メチレン、アセトニトリル、塩化エチレン、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、N、N-ジメチルホルムアミド、ピリジン、反応に悪影響を及ぼさないその他の任意の有機溶媒、またはこれらの混合物中で実施する。反応を、トリエチルアミン、ピリジン、水酸化ナトリウムなどの慣用の塩基の存在下で実施するのも好ましい。反応温度はとくに限定されず、冷却下ないし加熱下に反応を実施することができる。

#### 【0061】方法7

目的化合物(I f)またはその塩は、化合物(I e)またはその塩を還元剤と反応させることにより製造できる。化合物(I e)および(I f)の好適な塩としては、化合物(I)について例示したものと同一ものを挙

22

げることができる。好適な還元剤としては、水素化ホウ素アルカリ金属[たとえば水素化ホウ素ナトリウムなど]などが挙げられる。反応は、通常、慣用の溶媒、たとえばアルコール[たとえばメタノール、エタノールなど]、水または反応に悪影響を及ぼさないその他の任意の溶媒、あるいはこれらの混合物中で実施する。反応温度はとくに限定されず、冷却下ないし加熱下で反応を実施できる。

#### 【0062】方法8

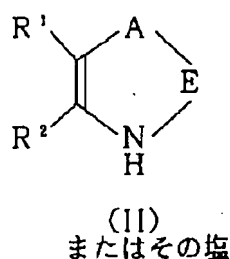
目的化合物(I g)またはその塩は、化合物(I e)またはその塩を化合物(V I)またはその塩と反応させ、続いて還元反応に付すことにより製造できる。化合物(V I)の好適な塩としては、化合物(I)について例示したような酸付加塩が挙げられる。化合物(I e)および(I g)の好適な塩としては、化合物(I)について例示したものと同一ものを挙げることができる。化合物(I e)またはその塩と化合物(V I)またはその塩との反応は、無溶媒または適当な溶媒中、脱水剤の非存在下または存在下に行われる。脱水剤としては、たとえばモレキュラーシーブのような通常の溶媒の脱水に用いられる乾燥剤、塩酸、硫酸、三フッ化ホウ素などの鉱酸、p-トルエンスルホン酸などの有機酸など、またはこれらの混合物を使用することができる。反応は、通常、反応に悪影響を及ぼさない慣用の溶媒、たとえばアルコール[たとえばメタノール、エタノール、イソプロパノールなど]、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素、N、N-ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、またはこれらの混合物中で実施する。反応温度はとくに限定されず、通常、室温ないし加熱下に反応を実施する。化合物(V I)の使用量はとくに限定されず、通常、化合物(I e)に対して化合物(V I)を等モルから大過剰量使用するのがよい。脱水剤の使用量としては、乾燥剤の場合には大過剰量、酸を用いる場合には触媒量用いるのがよい。

【0063】続く還元反応には、接触還元、化学還元のような種々の方法が適用できる。接触還元を使用する好適な触媒としては、たとえばパラジウム、パラジウム黒、パラジウム炭、白金、酸化白金、亜クロム酸銅、ラネーニッケルなどが挙げられる。この還元反応は、通常、反応に悪影響を及ぼさない慣用の溶媒、たとえば水、酢酸、アルコール[たとえばメタノール、エタノール、イソプロパノールなど]、ヘキサン、シクロヘキサン、ジエチレングリコールジメチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、酢酸エチル、酢酸メチル、N、N-ジメチルホルムアミド、またはこれらの混合物中で実施する。反応温度はとくに限定されず、通常、冷却下ないし加熱下で反応を実施する。

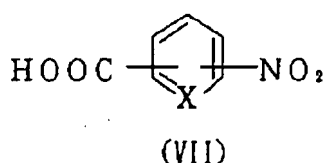
【0064】化学還元を使用する好適な還元剤としては、たとえば水素化アルミニウムリチウム、水素化ホウ

素ナトリウム、ジボランなどの水素化還元剤が挙げられる。この還元反応は、通常、反応に悪影響を及ぼさない慣用の溶媒、たとえば水、アルコール〔たとえばメタノール、エタノール、イソプロパノールなど〕、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジグリム、ジメチルホルムアミド、またはこれらの混合物中で実施する。反応温度はとく限定されず、通常、冷却下ないし加熱下で行われる。好ましくは、水素化還元剤を用いる還元法が適用される。さらに、R<sup>5</sup>a がモノ低級アルキルアミノである化合物 (I g) をアルキル化剤と反応させることにより、R<sup>5</sup>a がジ低級アルキルアミノである化合物\*

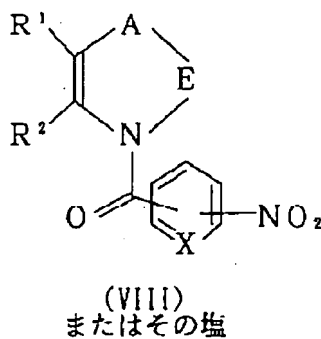
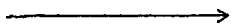
## 方法A



+



またはそのカルボキシ基における  
反応性誘導体あるいはそれらの塩



【0067】

【化21】

\* (I g) を製造できる。このアルキル化反応は、方法5と実質的に同様にして実施でき、従って、この反応の反応方式および反応条件（例えば溶媒、反応温度など）については、方法5のところでの説明を参照すればよい。

【0065】出発化合物 (IV)、(IIIa) および化合物 (III) においてYが-NH-CO-である化合物 (IIIb) またはそれらの塩は次の諸方法により調製できる。

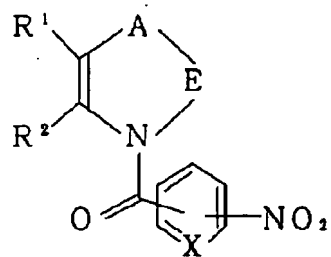
【0066】

【化20】

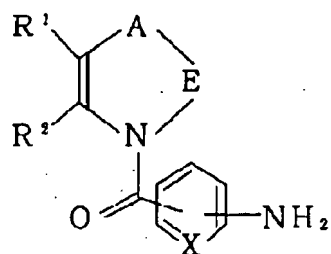
25

26

## 方法B

(VIII)  
またはその塩

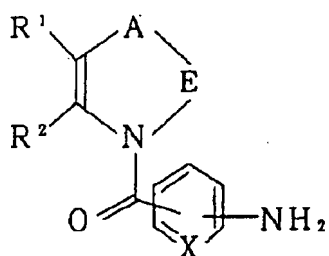
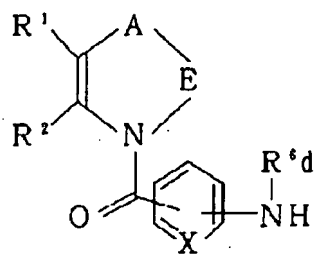
還元

(IVa)  
またはその塩

\* \* [化22]

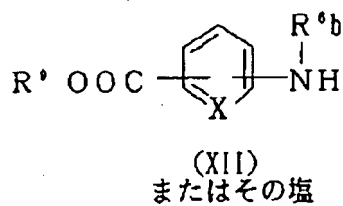
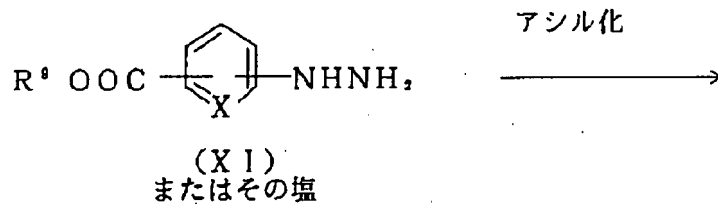
[0068]

## 方法C

(VIa)  
またはその塩(IVb)  
またはその塩  
[化23]

[0069]

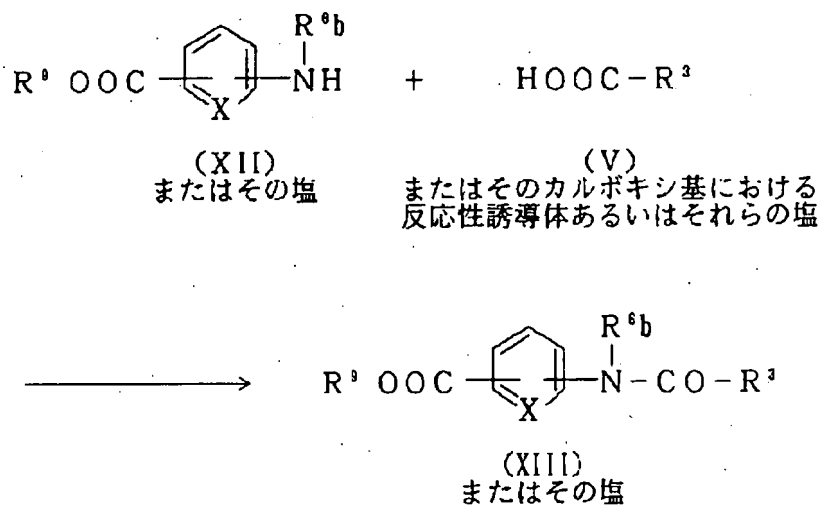
30



[0 0 7 2]

\* \* 【化 2 6】

### 方法 G

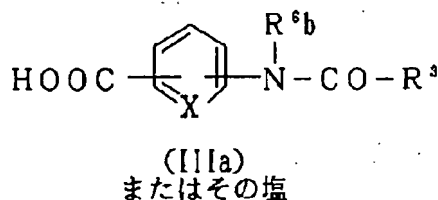
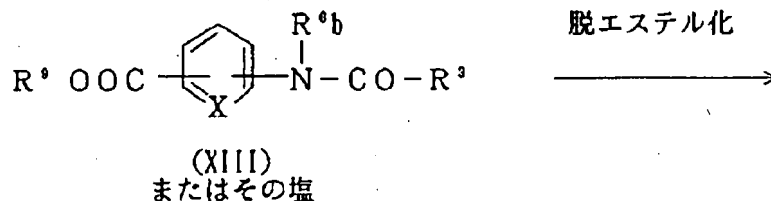


【0 0 7 3】

【化 2 7】



## 方法H



【0074】上記反応式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、A、E、Xおよび $\text{R}^{6b}$ は各々上に定義した通りであり、 $\text{R}^{6d}$ はトリルベンゾイルであり、 $\text{R}^9$ はカルボキシ保護基である。上記の出発化合物の調製法を以下に詳細に説明する。

## 【0075】方法A

化合物(VIII)またはその塩は、化合物(II)またはその塩を化合物(VII)またはそのカルボキシ基における反応性誘導体あるいはそれらの塩と反応させることにより製造できる。化合物(II)、(VIII)ならびに(VII)およびそのカルボキシ基における反応性誘導体の好適な塩としては、化合物(I)について例示したものと同じものを挙げるができる。この反応は、方法1と実質的に同様にして実施でき、従って、この反応の反応方式および反応条件(たとえば溶媒、反応温度など)については、方法1のところで説明を参照すればよい。

## 【0076】方法B

化合物(IV)の中で $\text{R}^6a$ が水素である化合物(IVa)またはその塩は、化合物(VIII)またはその塩を還元に付すことにより製造できる。化合物(IVa)および(VIII)の好適な塩としては、化合物(I)について例示したものと同じものを挙げるができる。還元には、化学還元および接触還元があり、常法に従って実施する。化学還元を使用すべき好適な還元剤は、金属[たとえばスズ、亜鉛、鉄など]、そのような金属および/または金属化合物[たとえば塩化クロム、酢酸クロムなど]と有機酸もしくは無機酸[たとえばギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸、塩酸、臭化水素酸など]との組合せ、上記のごとき金属および/または金属化合物と塩基[たとえばアンモニア、塩化アンモニウム、水酸化ナトリウムなど]との組合せ、水素化アルミニウム化合物[たと

えば水素化アルミニウムリチウム、水素化アルミニウムナトリウム、水素化アルミニウム、水素化トリメトキシアルミニウムリチウム、水素化トリ-tert-ブトキシアルミニウムなど]、水素化ホウ素化合物[たとえば水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、水素化シアノホウ素ナトリウム、水素化ホウ素テトラメチルアンモニウム、ボラン、ジボランなど]などの水素化金属化合物、燐化合物[たとえば三塩化燐、三臭化燐、トリフェニルホスフィン、トリエチルホスフィンなど]などである。

【0077】接触還元を使用すべき好適な触媒は、白金触媒[たとえば白金板、海綿状白金、白金黒、白金コロイド、酸化白金、白金線など]、パラジウム触媒[たとえば海綿状パラジウム、パラジウム黒、酸化パラジウム、パラジウム炭、パラジウムコロイド、パラジウム/硫酸バリウム、パラジウム/炭酸バリウムなど]、ニッケル触媒[たとえば還元ニッケル、酸化ニッケル、ラネーニッケルなど]、コバルト触媒[たとえば還元コバルト、ラネーコバルトなど]、鉄触媒[たとえば還元鉄、ラネー鉄など]、銅触媒[たとえば還元銅、ラネー銅、ウルマン銅など]などの慣用のものである。還元は、通常、溶媒中で実施する。使用すべき好適な溶媒としては、水、アルコール[たとえばメタノール、エタノール、プロパノールなど]、アセトニトリル、その他、ジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフランなどの慣用の有機溶媒、これらの混合物が挙げられる。反応温度はとく限定されず、冷却下ないし加熱下に反応を実施するのが好ましい。

## 【0078】方法C

化合物(IV)の中で $\text{R}^6a$ がトリルベンゾイルである化合物(IVb)またはその塩は、化合物(IVa)またはその塩をトリル安息香酸またはそのカルボキシ基における反応性誘導体あるいはそれらの塩と反応させるこ

33

とにより製造できる。化合物(IVa)および(IVb)の好適な塩としては、化合物(I)について例示したものと同一ものを挙げることができる。トリル安息香酸およびそのカルボキシ基における反応性誘導体の好適な塩としては、化合物(I)について例示したようなアルカリ金属塩またはアルカリ土類金属塩が挙げられる。この反応は、方法1と実質的に同様にして実施でき、従って、この反応の反応方式および反応条件(たとえば溶媒、反応温度など)については、方法1のところで説明を参照すればよい。

#### 【0079】方法D

化合物(X)またはその塩は、化合物(IX)またはその塩を化合物(V)またはそのカルボキシ基における反応性誘導体あるいはそれらの塩と反応させることにより製造できる。化合物(IX)および(X)の好適な塩としては、化合物(I)について例示した無機酸付加塩または有機酸付加塩が挙げられる。化合物(V)およびそのカルボキシ基における反応性誘導体の好適な塩としては、化合物(I)について例示したものと同一ものを挙げることができる。この反応は、方法1と実質的に同様にして実施でき、従って、この反応の反応方式および反応条件(たとえば溶媒、反応温度など)については、方法1のところで説明を参照すればよい。

#### 【0080】方法E

化合物(IIIb)またはその塩は、化合物(X)またはその塩を脱エステル反応に付すことにより製造できる。化合物(X)の好適な塩としては、化合物(I)について例示した無機酸付加塩または有機酸付加塩が挙げられる。化合物(IIIb)の好適な塩としては、化合物(I)について例示したものと同一ものを挙げることができる。反応は、加水分解、還元などの常法に従って実施する。加水分解は、塩基あるいはルイス酸を含めての酸の存在下に実施するのが好ましい。好適な塩基としては、アルカリ金属[たとえばリチウム、ナトリウム、カリウムなど]、アルカリ土類金属[たとえばマグネシウム、カルシウムなど]、これらの水酸化物もしくは炭酸塩もしくは重炭酸塩、トリアルキルアミン[たとえばトリメチルアミン、トリエチルアミンなど]、ピコリン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノン-5-エン、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカン-7-エンなどの無機塩基および有機塩基が挙げられる。好適な酸としては、有機酸[たとえば酢酸、プロピオン酸、トリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸など]、無機酸[たとえば塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸など]およびルイス酸[たとえば三臭化ホウ素など]が挙げられる。反応は、通常、水、アルコール[たとえばメタノール、エタノールなど]、キシレン、ジエチレングリコールモノメチルエーテル、塩化メチレン、テトラヒドロフラン、これらの混合物などの溶媒または反応

34

に悪影響を及ぼさないその他の任意の溶媒中で実施する。液状の塩基もしくは酸は、溶媒としても使用できる。反応温度はとくに限定されないが、通常は、冷却下ないし加温下に反応を実施する。

【0081】還元は、4-ニトロベンジル、2-ヨードエチル、2,2,2-トリクロロエチルなどのエステル部分の脱離に好ましく適用できる。該脱離反応に適用できる還元法としては化学還元および接触還元が挙げられる。化学還元を使用すべき好適な還元剤は、金属[たとえばスズ、亜鉛、鉄など]もしくは金属化合物[たとえば塩化クロム、酢酸クロムなど]と有機酸もしくは無機酸[たとえばギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸、塩酸、臭化水素酸など]との組合せである。接触還元を使用すべき好適な触媒は、白金触媒[たとえば白金板、海绵状白金、白金黒、白金コロイド、酸化白金、白金線など]、パラジウム触媒[たとえば海绵状パラジウム、パラジウム黒、酸化パラジウム、パラジウム炭、パラジウムコロイド、パラジウム/硫酸バリウム、パラジウム/炭酸バリウムなど]、ニッケル触媒[たとえば還元ニッケル、酸化ニッケル、ラネーニッケルなど]、コバルト触媒[たとえば還元コバルト、ラネーコバルトなど]、鉄触媒[たとえば還元鉄、ラネー鉄など]、銅触媒[たとえば還元銅、ラネー銅、ウルマン銅など]などの慣用のものである。還元は、通常、水、アルコール[たとえばメタノール、エタノール、プロパノールなど]、N,N-ジメチルホルムアミド、これらの混合物などの、反応に悪影響を及ぼさない慣用の溶媒中で実施する。なお、上記の化学還元を使用する酸が液状である場合には、それらを溶媒としても使用できる。また、接触還元を使用するのに好適な溶媒としては、上記の溶媒、ジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフランなどのその他の慣用の溶媒、あるいはそれらの混合物が挙げられる。この還元反応の反応温度はとくに限定されないが、通常は、冷却下ないし加温下に反応を実施する。

#### 【0082】方法F

化合物(XII)またはその塩は、化合物(XI)またはその塩をアシル化反応に付すことにより製造できる。化合物(XI)および(XII)の好適な塩としては、化合物(I)について例示した無機酸付加塩または有機酸付加塩が挙げられる。この反応は、方法6と実質的に同様にして実施でき、従って、この反応の反応方式および反応条件(たとえば溶媒、反応温度など)については、方法6のところで説明を参照すればよい。

#### 【0083】方法G

化合物(XIII)またはその塩は、化合物(XII)またはその塩を化合物(V)またはそのカルボキシ基における反応性誘導体あるいはそれらの塩と反応させることにより製造できる。化合物(XII)の好適な塩としては、化合物(I)について例示した無機酸付加塩また

は有機酸付加塩が挙げられる。化合物(XIII)ならびに(V)およびそのカルボキシ基における反応性誘導体の好適な塩としては、化合物(I)について例示したものと同じものを挙げる事ができる。この反応は、方法1と実質的に同様にして実施でき、従って、この反応の反応方式および反応条件(たとえば溶媒、反応温度など)については、方法1のところで説明を参照すればよい。

#### [0084] 方法H

化合物(IIa)またはその塩は、化合物(XII)またはその塩を脱エステル反応に付すことにより製造できる。化合物(IIa)および(XII)の好適な塩としては、化合物(I)について例示したものと同じものを挙げる事ができる。この反応は、方法Eと実質的に同様にして実施でき、従って、この反応の反応方式および反応条件(たとえば溶媒、反応温度など)については、方法Eのところで説明を参照すればよい。

[0085] 上記諸方法によって得られた化合物は、常法、たとえば粉末化、再結晶、カラムクロマトグラフィ、再沈澱などにより精製でき、必要により常法によって所望の塩に転換することができる。化合物(I)およびその他の化合物には、不斉炭素および二重結合による光学異性体、幾何異性体などの立体異性体が存在し得るが、かかる異性体のすべてならびにそれらの混合物も本発明の範囲に含まれるものである。

[0086] 目的化合物(I)およびその医薬として許容しうる塩は、バソプレシン拮抗作用、血管拡張作用、降圧作用、肝糖質放出抑制作用、メサングウム細胞増殖抑制作用、利尿作用、血小板凝集抑制作用、オキシシン拮抗作用などの活性を有し、ヒトおよび動物における高血圧、心不全、腎不全、浮腫、腹水、バソプレシン分泌異常症候群、肝硬変、低ナトリウム血症、低カリウム血症、糖尿病、循環不全、オキシシン関連疾患[たとえば早産、月経困難、子宮内膜炎など]などの治療および/または予防剤として有用である。目的化合物(I)の有用性を例証するために、化合物(I)の薬理データを以下に示す。

#### [0087] 試験1

##### バソプレシン1(V1)受容体結合試験

##### (i) 試験方法

ラットの肝臓を細切し、25mMトリス-HCl(pH7.4)、5mM MgCl<sub>2</sub>および0.1mMフェニルメチルスルホニルフルオリド(PMSF)を含有する氷冷250mMスクロース緩衝液10倍体積中でホモジナイズする。ホモジネートを1000×gで10分間遠心分離する。上澄み画分を分離し、45000×gで30分間遠心分離する。残留ペレットを10倍体積の氷冷100mMトリス-HCl(pH7.4)緩衝液(5mM MgCl<sub>2</sub>、0.1%ウシ血清アルブミンおよび0.1mM PMSFを含有)に懸濁させ、再び450

00×gで30分間遠心分離する。最終ペレットを100mMトリス-HCl緩衝液に再懸濁する。得られた膜試料を直ちに結合試験に使用する。

[0088] 競合測定を、100mMトリス-HCl(pH7.4)緩衝液中の0.5nM<sup>3</sup>H-バソプレシン([フェニルアラニル-3,4,5-<sup>3</sup>H]-バソプレシン;40~87Ci/ミリモル;ニューイングランド・ヌクリアー)を用いて、平衡状態(25℃で60分間)で実施する。1μM[d(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>, Tyr<sup>2</sup>(Me), Arg<sup>6</sup>]バソプレシン(ペプチド研究所、日本)を用いて、非特異的結合を測定する。インキュベーション後、氷冷100mMトリス-HCl(pH7.4)緩衝液5mlを加えて反応を停止させ、ワットマンガラスフィルター(GF/C)を通して迅速に濾過する。フィルターを同じ緩衝液(5ml)で2回洗う。ガラスフィルターを液体シンチレーションカクテルと混合し、液体シンチレーションカウンター(トライカーブ4530、パッカード)中で放射能を計測する。試験化合物の競合活性をIC<sub>50</sub>値で表わす。

##### (ii) 試験結果

##### [0089]

##### [表1]

試験化合物 (実施例番号)	IC <sub>50</sub> (M)
1-1)	2.2×10 <sup>-8</sup>

##### [0090] 試験2

##### バソプレシン2(V2)受容体結合試験

##### (i) 試験方法

雄性ラットの腎臓の髄質乳頭部を細切し、25mMトリス-HCl(pH7.4)、5mM MgCl<sub>2</sub>および0.1mMフェニルメチルスルホニルフルオリド(PMSF)を含有する氷冷250mMスクロース緩衝液10倍体積中でホモジナイズする。ホモジネートを500×gで5分間遠心分離する。上澄み画分を分離し、45000×gで30分間遠心分離する。残留ペレットを10倍体積の氷冷100mMトリス-HCl(pH7.4)緩衝液(5mM MgCl<sub>2</sub>、0.1%ウシ血清アルブミンおよび0.1mM PMSFを含有)に再懸濁し、再度45000×gで30分間遠心分離する。最終ペレットを100mMトリス-HCl緩衝液に再懸濁する。得られた膜試料を直ちに結合試験に使用する。

[0091] 競合測定を、100mMトリス-HCl(pH7.4)緩衝液中の0.5nM<sup>3</sup>H-バソプレシン([フェニルアラニル-3,4,5-<sup>3</sup>H]-バソプレシン;40~87Ci/ミリモル;ニューイングランド・ヌクリアー)を用いて、平衡状態(20℃で60分

間)で実施する。1  $\mu$ M [d(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>, D-Ile<sup>2</sup>, Ile<sup>4</sup>, Arg<sup>8</sup>] パソプレシン(ペニシユラポラトリーズ、米国)を用いて、非特異的結合を測定する。インキュベーション後、氷冷100mMトリス-HCl (pH7.4)緩衝液5mlを加えて反応を停止させ、ワットマンガラスフィルター(GF/C)を通して迅速に濾過する。フィルターを同じ緩衝液(5ml)で\*

\*2回洗う。ガラスフィルターを液体シンチレーションカウンタと混合し、液体シンチレーションカウンタ(トライカーブ4530、バックード)中で放射能を計測する。試験化合物の競合活性をIC<sub>50</sub>値で表わす。

(i) 試験結果

[0092]

[表2]

試験化合物 (実施例番号)	IC <sub>50</sub> (M)
1-1)	4.9 × 10 <sup>-9</sup>

【0093】治療目的には、本発明の化合物(1)を医薬製剤の形で使用できる。該医薬製剤は、経口投与、非経口投与または外用(局所適用)に適した固体、半固体または液状の製剤上許容される有機もしくは無機賦形剤との混合物の形で該化合物のいずれかを活性成分として含有するものである。医薬製剤としては、カプセル剤、錠剤、糖衣錠、顆粒剤、坐剤、液剤、ローション剤、懸濁剤、乳剤、軟膏、ゲル剤などが挙げられる。所望により、これらの製剤に、佐剤、補助物質、安定剤、湿潤剤または乳化剤、緩衝剤、その他の常用添加物を配合することができる。

【0094】化合物(1)の用量は、患者の年齢および症状によっても異なるが、上記諸疾患の治療には、化合物(1)の平均一回量として約0.1mg、1mg、10mg、50mg、100mg、250mg、500mgおよび1000mgが有効であろう。一般には、1日当たり0.1mg/個体〜約1000mg/個体の間の量を投与すればよい。

【0095】以下の製造例、参考例および実施例は、本発明を事例によって説明するために示すものである。

#### 【0096】製造例1

2-(5-ニトロ)フランカルボン酸(785mg)のジクロロメタン(20ml)溶液に塩化オキサリル(0.523ml)と数滴のN,N-ジメチルホルムアミドを加え、混合物を室温で2時間攪拌した。減圧下溶媒を留去して油状物を得て、この油状物を1,2,3,4-テトラヒドロキノリン(799mg)とトリエチルアミン(0.836ml)との混合物のジクロロメタン(20ml)溶液に加えた。混合物を室温で2時間攪拌し、溶液を希塩酸および食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して油状物を得て、この油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液:n-ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製し、1-[2-(5-ニトロ)フロイル]-1,2,3,4

-テトラヒドロキノリン(1.25g)を得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 2.06(2H, tt, J=6, 6Hz), 2.82(2H, t, J=6Hz), 3.92(2H, t, J=6Hz), 6.77(1H, d, J=4Hz), 6.90(1H, d, J=7.5Hz), 7.05(1H, d, J=7.5Hz), 7.16(1H, d, J=7.5Hz), 7.21-7.29(2H, m)

#### 【0097】製造例2

6-アミノニコチン酸メチル・塩酸塩(450mg)と塩化2,3-ジメチルベンゾイル(402mg)をピリジン(10ml)に加えた混合物を室温で終夜攪拌した。減圧下ピリジンを留去し、残渣をクロロホルムに溶解した。このクロロホルム溶液を水および食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液:クロロホルム)で処理し、6-(2,3-ジメチルベンゾイルアミノ)ニコチン酸メチル(391mg)を得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 2.30(3H, s), 2.46(3H, s), 3.92(3H, s), 7.15(1H, dd, J=7.5, 7.5Hz), 7.25(1H, d, J=7.5Hz), 7.32(1H, d, J=7.5Hz), 8.32(1H, dd, J=8.5, 2Hz), 8.48(1H, d, J=8.5Hz), 8.50(1H, d, J=2Hz), 9.19(1H, br s)

#### 【0098】製造例3

4-ヒドラジノ安息香酸メチル・塩酸塩(815mg)のジクロロメタン(60ml)溶液にトリエチルアミン(2.80ml)とジ炭酸ジ-t-ブチル(2.19g)を加え、混合物を室温で終夜攪拌した。この溶液を希塩酸、炭酸水素ナトリウム水溶液、食塩水の順で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液:クロロホルム)で精製し、4-(2-t-ブトキシカルボニル)ヒドラジノ安息香酸メチル(836mg)を得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 1.42(9H, s), 3.87(3H, s), 6.01(1H, br), 6.43(1H, br), 6.80(2H, d, J=8.5Hz),

7.90 (2H, d, J=8.5Hz)

## 【0099】製造例4

製造例3で得た4-(2-t-ブトキシカルボニル)ヒドラジノ安息香酸メチル(416mg)のジクロロメタン(15ml)溶液にトリエチルアミン(0.27ml)と塩化2,3-ジメチルベンゾイル(321mg)を加え、混合物を室温で72時間攪拌した。この溶液を希塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、食塩水の順で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液; n-ヘキサン: 酢酸エチル=5:1)で精製し、4-[2-t-ブトキシカルボニル-1-(2,3-ジメチルベンゾイル)ヒドラジノ]安息香酸メチル(571mg)を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.43 (9H, s), 2.21 (3H, s), 2.28 (3H, s), 3.88 (3H, s), 6.88-7.30 (5H, m), 7.82-8.01 (3H, m)

## 【0100】製造例5

4-ヒドラジノ安息香酸メチル・塩酸塩(1.02g)のジクロロメタン(20ml)溶液にトリエチルアミン(1.68ml)と無水酢酸(0.57ml)を加えた。室温で終夜攪拌した後、混合物を水および食塩水で洗浄し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をジエチルエーテルで固化させ、4-(2-アセチル)ヒドラジノ安息香酸メチル(516mg)を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.90 (2H, br), 2.07 (3H, s), 3.84 (3H, s), 6.81 (2H, d, J=8.5Hz), 7.90 (2H, d, J=8.5Hz)

## 【0101】製造例6

製造例5で得た4-(2-アセチル)ヒドラジノ安息香酸メチル(500mg)と塩化2,3-ジメチルベンゾイル(445mg)をピリジン(10ml)に加えた混合物を100℃で5時間加熱し、減圧下溶媒を留去した。残渣を酢酸エチル(20ml)に溶解し、希塩酸および食塩水で洗浄した。この溶液を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して油状物を得た。この油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液; 1%メタノール含有クロロホルム)で精製し、4-[2-アセチル-1-(2,3-ジメチルベンゾイル)ヒドラジノ]安息香酸メチル(610mg)を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 2.21 (3H, s), 2.28 (3H, s), 3.88 (3H, s), 6.92-7.13 (3H, m), 7.24 (2H, m), 7.88 (2H, d, J=8.5Hz), 8.02 (1H, s)

## 【0102】製造例7

5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-チエノ[3,2-b]アゼピン(346mg)と塩化p-ニトロベンゾイル(462mg)とのジクロロメタン(10ml)溶液に、0℃でピリジン(893mg)を加えた。得られた溶液を室温に2時間保った。反応混合物を減圧下濃縮

し、酢酸エチルと水で希釈した。有機抽出層を1N塩酸および食塩水で洗浄した。合わせた抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液; 酢酸エチル: n-ヘキサン=1:4)で精製することにより、4-(4-ニトロベンゾイル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-チエノ[3,2-b]アゼピン(607mg)を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.68-1.95 (2H, m), 1.95-2.18 (2H, m), 2.86-3.02 (2H, m), 3.58-4.17 (2H, br s), 6.14 (1H, d, J=6Hz), 6.68 (1H, d, J=6Hz), 7.42 (2H, d, J=8Hz), 8.08 (2H, d, J=8Hz)

## 【0103】製造例8

製造例7と同様にして次の化合物を得た。

1) 2,3-ジメチル-8-(4-ニトロベンゾイル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-8H-チエノ[2,3-b]アゼピン-4-オン

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 2.06-2.27 (2H, m), 2.16 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.71-2.87 (2H, m), 4.02 (2H, br t, J=6Hz), 7.54 (2H, d, J=8Hz), 8.16 (2H, d, J=8Hz)

【0104】2) 9-(4-ニトロベンゾイル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-9H-ピリド[2,3-b]アゼピン

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.69-2.13 (4H, m), 2.85-3.05 (2H, m), 3.58-4.45 (2H, br s), 7.04 (1H, dd, J=5, 8Hz), 7.36 (2H, d, J=9Hz), 7.60 (1H, dd, J=2, 8Hz), 7.96 (1H, dd, J=2, 5Hz), 8.02 (2H, d, J=9Hz)

【0105】3) 5-(4-ニトロベンゾイル)-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 2.82-3.13 (2H, m), 3.47-3.76 (2H, m), 6.56-7.46 (8H, m), 7.55 (2H, d, J=8Hz), 8.07 (2H, d, J=8Hz)

## 【0106】製造例9

製造例7で得た4-(4-ニトロベンゾイル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-チエノ[3,2-b]アゼピン(593mg)と鉄粉末(1.1g)を酢酸(2ml)およびエタノール(20ml)に加えた混合物を還流下で1.5時間加熱した。得られた混合物をセライト濾過し、濾液を濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶解し、水および食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層を濃縮して粗生成物を得、これをジエチルエーテル中で粉碎して、純粋な4-(4-アミノベンゾイル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-チエノ[3,2-b]アゼピン(356mg)を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.68-1.89 (2H, m), 1.89-2.11 (2H, m), 2.85-3.04 (2H, m), 3.57-4.22 (2H, br s), 6.27 (1H, d, J=6Hz), 6.47 (2H, d, J=8Hz), 6.68 (1H, d, J=6Hz), 7.14 (2H, d, J=8Hz)

## 【0107】製造例10

製造例8-1)で得た2, 3-ジメチル-8-(4-ニトロベンゾイル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-8H-チエノ[2, 3-b]アゼピン-4-オンを用い、製造例9と同様にして8-(4-アミノベンゾイル)-2, 3-ジメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-8H-チエノ[2, 3-b]アゼピン-4-オンを得た。  
NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 2.06 - 2.29 (2H, m), 2.17 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.71 - 2.84 (2H, m), 3.96 (2H, br t, J=7Hz), 6.54 (2H, d, J=8Hz), 7.29 (2H, d, J=8Hz)

#### 【0108】製造例11

1-(4-メチルフェニル)ピロール(925mg)のテトラヒドロフラン(20ml)溶液に、n-ブチルリチウム(1.5M n-ヘキサン溶液、4ml)を-78℃で滴下し、この溶液を同温度で2時間攪拌した。ドライアイスとジエチルエーテル(50ml)との混合物を攪拌しているところへ、前記溶液を徐々に加え、水および食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して油状物を得た。この油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液: 2%メタノール含有クロロホルム)で精製し、1-(4-メチルフェニル)ピロール-2-カルボン酸(550mg)を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 2.40 (3H, s), 6.28 (1H, dd, J=2.5, 4Hz), 6.94 (1H, dd, J=2.5, 2.5Hz), 7.14 - 7.23 (5H, m),

#### 【0109】製造例12

塩化4-カルボメトキシフェニルメチルトリフェニルホスホニウム(8.94g)のテトラヒドロフラン(50ml)溶液に水素化ナトリウム(60%油中、800mg)を0℃で加え、この溶液を同温度で1.5時間攪拌した。この溶液に2-メチルベンズアルデヒド(2.41g)のテトラヒドロフラン(10ml)溶液を加え、混合物を室温で5時間攪拌した。この溶液を酢酸エチル(150ml)で希釈し、水および食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣にn-ヘキサンを加え、不溶物のトリフェニルホスフィンオキシドを濾過して除いた。濾液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液: n-ヘキサン: 酢酸エチル=20:1から9:1)で精製した。先に4-[(Z)-(2-メチルフェニル)ビニル]安息香酸メチル(2.66g)が得られ、次いで4-[(E)-(2-メチルフェニル)ビニル]安息香酸メチル(2.14g)が得られた。

4-[(E)-(2-メチルフェニル)ビニル]安息香酸メチル

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 2.44 (3H, s), 3.92 (3H, s), 7.01 (1H, d, J=16.5Hz), 7.18 - 7.25 (3H, m), 7.46 (1H, d, J=16.5Hz), 7.57 (2H, d, J=8.5Hz), 7.58 (1H, m), 8.03 (2H, d, J=8.5Hz)

#### 【0110】製造例13

製造例2で得た6-(2, 3-ジメチルベンゾイルアミノ)ニコチン酸メチル(380mg)を1N水酸化ナトリウム水溶液(4ml)とメタノール(15ml)との混合物に溶解した溶液を1時間還流させた。減圧下でメタノールを留去し、残った水溶液をpH4に調整した。析出した固体を濾取し、乾燥して6-(2, 3-ジメチルベンゾイルアミノ)ニコチン酸(343mg)を得た。

10 NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 2.24 (3H, s), 2.29 (3H, s), 3.32 (1H, br), 7.13 - 7.30 (3H, m), 8.27 - 8.33 (2H, m), 8.82 (2H, m)

#### 【0111】製造例14

製造例4で得た4-[2-t-ブトキシカルボニル-1-(2, 3-ジメチルベンゾイル)ヒドラジノ]安息香酸メチル(561mg)を1N水酸化ナトリウム水溶液(5ml)とメタノール(10ml)との混合物に溶解した溶液を1時間還流させ、減圧下でメタノールを留去した。残った水溶液を1N塩酸で酸性にし、析出した固体を濾取して4-[2-t-ブトキシカルボニル-1-(2, 3-ジメチルベンゾイル)ヒドラジノ]安息香酸(361mg)を得た。この化合物をさらに精製することなく次の工程で使用した。

#### 【0112】製造例15

製造例12で得た4-[(E)-(2-メチルフェニル)ビニル]安息香酸メチルを用い、製造例14と同様にして4-[(E)-(2-メチルフェニル)ビニル]安息香酸を得た。

30 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 2.41 (3H, s), 7.19 (1H, d, J=16.5Hz), 7.20 - 7.29 (3H, m), 7.58 (1H, d, J=16.5Hz), 7.70 (1H, m), 7.77 (2H, d, J=8.5Hz), 7.94 (2H, d, J=8.5Hz)

#### 【0113】製造例16

製造例6で得た4-[2-アセチル-1-(2, 3-ジメチルベンゾイル)ヒドラジノ]安息香酸メチル(600mg)を1N水酸化ナトリウム水溶液(4ml)とメタノール(15ml)との混合物に溶解した溶液を室温で終夜攪拌し、次いで50℃で1時間攪拌した。減圧下でメタノールを留去し、残った水溶液を1N塩酸で酸性にした。析出した固体を濾取し、クロロホルムに溶解した。この溶液を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して4-[2-アセチル-1-(2, 3-ジメチルベンゾイル)ヒドラジノ]安息香酸(532mg)を得た。

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 1.70 (1H, br), 2.20 (3H, s), 2.25 (3H, s), 3.34 (3H, s), 7.01 - 7.21 (3H, m), 7.37 - 7.65 (2H, m), 7.91 (2H, m)

#### 【0114】製造例17

製造例1で得た1-[2-(5-ニトロ)フロイル]-  
50 1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン(1.00g)

43

をメタノール(30ml)とジオキササン(910ml)との混合物に溶解した溶液に、10%パラジウム-炭(300mg)を加え、混合物を3気圧下で7時間水素添加した。触媒を濾過して除き、濾液を減圧下溶媒留去して1-[2-(5-アミノ)フロイル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン(576mg)を淡黄色の無定形晶として得た。粗生成物をさらに精製することなく次の工程で用いた。

#### [0115] 製造例18

製造例17と同様にして次の化合物を得た。

- 1) 9-(4-アミノベンゾイル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9H-ピリド[2, 3-b]アゼピン
- 2) 5-(4-アミノベンゾイル)-10, 11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b, f]アゼピン

#### [0116] 参考例1

製造例13で得た6-(2, 3-ジメチルベンゾイルアミノ)ニコチン酸(343mg)のジクロロメタン(20ml)溶液に塩化オキサリル(0.176ml)と数滴のN, N-ジメチルホルムアミドを加え、この溶液を室温で2時間攪拌した。減圧下溶媒を留去して、対応する酸化塩化物を黄色固体として得た。この固体を1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン(203mg)のピリジン(20ml)溶液に加え、混合物を室温で2時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣をクロロホルム(25ml)に溶解した。この溶液を水および食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液; クロロホルム)で精製して油状物を得た。この油状物をジエチルエーテルから結晶化して1-[6-(2, 3-ジメチルベンゾイルアミノ)ニコチノイル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン(244mg)を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 2.07 (2H, tt, J=6.6Hz), 2.31 (3H, s), 2.38 (3H, s), 2.84 (2H, t, J=6Hz), 3.93 (2H, t, J=6Hz), 6.66 (1H, d, J=7.5Hz), 6.93 (1H, dt, J=1.5, 7.5Hz), 7.05 (1H, dt, J=1.5, 7.5Hz), 7.12 - 7.34 (4H, m), 7.70 (1H, dd, J=8.5, 2Hz), 8.21 (1H, d, J=2Hz), 8.27 (1H, d, J=8.5Hz), 8.35 (1H, br s)

#### [0117] 実施例1

参考例1と同様にして次の化合物を得た。

- 1) 4-[6-(2, 3-ジメチルベンゾイルアミノ)ニコチノイル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4H-チエノ[3, 2-b]アゼピン

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.81 (2H, m), 2.04 (2H, m), 2.33 (3H, s), 2.38 (3H, s), 2.94 (2H, m), 3.89 (2H, br), 6.28 (1H, d, J=5Hz), 6.79 (1H, d, J=5Hz), 7.17 (1H, dd, J=7.5, 7.5Hz), 7.29 (1H, d, J=7.5Hz), 7.40 (1H, d, J=7.5Hz), 7.75 (1H, d, J=8.5Hz), 8.15 (1H, s), 8.37 (1H, d, J=8.5Hz), 9.14 (1H, br)

44

[0118] 2) 1-[4-[2-t-ブトキシカルボニル-1-(2, 3-ジメチルベンゾイル)ヒドラジノ]ベンゾイル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.45 (9H, s), 2.02 (2H, tt, J=7, 7Hz), 2.21 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.81 (2H, t, J=7Hz), 3.85 (2H, t, J=7Hz), 6.55 (1H, br), 6.75 - 7.31 (11H, m)

[0119] 3) 1-[4-[2-アセチル-1-(2, 3-ジメチルベンゾイル)ヒドラジノ]ベンゾイル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 1.47 (1H, m), 1.60 - 2.20 (3H, m), 2.12 (6H, s), 2.20 (3H, s), 2.67 (1H, m), 2.81 - 3.12 (2H, m), 4.95 (1H, m), 6.70 - 7.30 (11H, m)

[0120] 4) 1-[4-[(E)-(2-メチルフェニル)ビニル]ベンゾイル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 2.06 (2H, tt, J=6.5, 6.5Hz), 2.40 (3H, s), 2.86 (2H, t, J=6.5Hz), 3.93 (2H, t, J=6.5Hz), 6.75 (1H, d, J=7.5Hz), 6.89 (1H, dt, J=1.5, 7.5Hz), 6.94 (1H, d, J=16.5Hz), 7.01 (1H, dt, J=1.5, 7.5Hz), 7.15 - 7.23 (4H, m), 7.31 - 7.43 (5H, m), 7.58 (1H, m)

#### [0121] 実施例2

製造例11で得た1-(4-メチルフェニル)ピロール-2-カルボン酸(202mg)のジクロロメタン(10ml)溶液に塩化オキサリル(0.139ml)とN, N-ジメチルホルムアミド1滴を加え、この溶液を室温で2時間攪拌した。減圧下溶媒を留去して油状物を得て、この油状物を1-(4-アミノベンゾイル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン(253mg)とトリエチルアミン(0.21ml)との混合物のジクロロメタン(20ml)溶液に加えた。混合物を室温で2時間攪拌し、溶液を希塩酸、水、食塩水の順で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して油状物を得て、この粗油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液; 1%メタノール含有クロロホルム)で精製し、1-[4-[1-(4-メチルフェニル)ピロール-2-カルボニル]アミノベンゾイル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン(308mg)を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 2.02 (2H, tt, J=7, 7Hz), 2.40 (3H, s), 2.81 (2H, t, J=7Hz), 3.88 (2H, t, J=7Hz), 6.29 (1H, dd, J=3, 4Hz), 6.68 (1H, d, J=7.5Hz), 6.82 - 7.36 (13H, s), 7.58 (1H, s)

#### [0122] 実施例3

実施例2と同様にして次の化合物を得た。

- 1) 5-ジメチルアミノ-1-[4-{[1-(4-

45

メチルフェニル) ピロール] - 2-カルボニル) アミノ  
ベンゾイル} - 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-  
ベンゾアゼピン

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.30 - 3.05 (5H, m), 2.13 (3H, s), 2.42 (6H, s), 3.53 (1H, m), 4.04 (1H, m), 6.26 (1H, dd, J=2.5, 4Hz), 6.53 - 7.57 (15H, m)

[0123] 2) 1-[4-(2-シアノ-3-フェニルシンナモイルアミノ) ベンゾイル] - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 2.04 (2H, tt, J=7, 7Hz), 2.83 (2H, t, J=7Hz), 3.87 (2H, t, J=7Hz), 6.66 (1H, d, J=8Hz), 6.87 (1H, dd, J=8, 8Hz), 7.00 (1H, dd, J=8, 8Hz), 7.08 - 7.58 (16H, m)

[0124] 3) 1-[4-[2-(3-フェニルチオフェン) カルボニルアミノ] ベンゾイル] - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 2.03 (2H, tt, J=7, 7Hz), 2.82 (2H, t, J=7Hz), 3.86 (2H, t, J=7Hz), 6.65 (1H, d, J=8Hz), 6.85 (1H, dd, J=8, 8Hz), 6.92 - 7.19 (5H, m), 7.25 (2H, d, J=8Hz), 7.38 (1H, br s), 7.44 - 7.63 (6H, m)

[0125] 4) 1-[4-(2-フェニルニコチンイルアミノ) ベンゾイル] - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 2.04 (2H, tt, J=7, 7Hz), 2.83 (2H, t, J=7Hz), 3.87 (2H, t, J=7Hz), 6.66 (1H, d, J=8Hz), 6.86 (1H, dd, J=8, 8Hz), 6.94 - 7.33 (7H, m), 7.33 - 7.55 (4H, m), 7.56 - 7.80 (2H, m), 8.17 (1H, dd, J=8, 2Hz), 8.79 (1H, dd, J=5, 2Hz)

[0126] 5) 1-[4-[(5-メチル-3-フェニルイソオキサゾール-4-カルボニル) アミノ] ベンゾイル] - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 2.03 (2H, tt, J=7, 7Hz), 2.80 (3H, s), 2.82 (2H, t, J=7Hz), 3.88 (2H, t, J=7Hz), 6.65 (1H, d, J=8Hz), 6.85 (1H, dd, J=8, 8Hz), 6.98 (1H, dd, J=8, 8Hz), 7.04 - 7.20 (4H, m), 7.26 (2H, d, J=8Hz), 7.51 - 7.72 (5H, m)

[0127] 実施例4

2-(4-メチルフェニル) 安息香酸 (92.5mg) のジクロロメタン (5ml) 溶液に塩化オキサリル (0.055ml) と数滴のN,N-ジメチルホルムアミドを加え、この溶液を室温で2時間攪拌した。減圧下溶媒を留去して油状物を得て、この油状物を1-(6-アミノ) ニコチノイル-5-ジメチルアミノ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾアゼピン (123mg) とトリエチルアミン (0.07ml) との混合物のジクロロメタン (20ml) 溶液に加えた。混合物を室温で2時間攪拌し、溶液を水および食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して油状物を得て、この粗油状物をシリカゲルカラムクロマト

46

グラフィー (溶出液; 1%メタノール含有クロロホルム) で精製し、5-ジメチルアミノ-1-[6-ジ(2-(4-メチルフェニル) ベンゾイル) アミノニコチノイル] - 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾアゼピン (103mg) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.30 - 2.95 (5H, m), 1.93 (3H, s), 2.34 (3H, s), 2.40 (6H, s), 4.03 (1H, m), 4.95 (1H, m), 6.4 - 8.2 (23H, m)

[0128] 実施例5

10 実施例1-2) で得た1-[4-[2-t-ブトキシカルボニル-1-(2, 3-ジメチルベンゾイル) ヒドラジノ] ベンゾイル] - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン (95mg) を80%トリフルオロ酢酸水溶液 (5ml) に溶解した溶液を室温で2時間攪拌した。この溶液に酢酸エチル (10ml) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10ml) を加え、有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; クロロホルム: メタノール=50:1) で精製した。生成物をジエチルエーテルで固化させ、1-[4-[1-(2, 3-ジメチルベンゾイル) ヒドラジノ] ベンゾイル] - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン (39.4mg) を得た。

20 NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 2.00 (2H, tt, J=7, 7Hz), 2.11 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.79 (2H, t, J=7Hz), 3.85 (2H, t, J=7Hz), 6.51 (1H, d, J=8Hz), 6.80 (1H, t, J=8Hz), 6.85 - 7.18 (9H, m)

[0129] 実施例6

30 実施例5で得た1-[4-[1-(2, 3-ジメチルベンゾイル) ヒドラジノ] ベンゾイル] - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン (150mg) と37%ホルムアルデヒド水溶液 (36.5mg) をメタノール (5ml) と酢酸エチル (0.2ml) との混合物に加えた混合物に、水素化シアノホウ素ナトリウム (35.3mg) を添加し、混合物を室温で終夜攪拌した。この溶液をクロロホルム (15ml) で希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液および食塩水で洗浄した。分離した有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; クロロホルム) で精製し、1-[4-[1-(2, 3-ジメチルベンゾイル) - 2-メチルヒドラジノ] ベンゾイル] - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン (40.0mg) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 2.01 (2H, tt, J=7, 7Hz), 2.12 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.62 (3H, s), 2.79 (2H, t, J=7Hz), 3.85 (2H, t, J=7Hz), 6.09 (1H, br), 6.50 (1H, d, J=8Hz), 6.79 (1H, t, J=8Hz), 6.82 - 7.19 (9H, m)

[0130] 実施例7

50 実施例5で得た1-[4-[1-(2, 3-ジメチルベ



47

ンゾイル) ヒドラジノ] ベンゾイル} -1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン (150mg) と塩化ベンゼンスルホニル (66.3mg) をピリジン (2ml) に加えた混合物を室温で2時間攪拌した。減圧下ピリジンを留去し、残渣をクロロホルムに溶解した。この溶液を希塩酸および食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をジエチルエーテルで固化させ、1-[4-[1-(2, 3-ジメチルベンゾイル)-2-フェニルスルホニルヒドラジノ] ベンゾイル} -1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン (176 10 mg) を得た。

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 1.91 (2H, tt, J=7, 7Hz), 2.00 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.80 (2H, t, J=7Hz), 3.61 (2H, t, J=7Hz), 6.72 (1H, br), 6.80 - 7.20 (11H, m), 7.39 - 7.74 (5H, m)

## 【0131】実施例8

実施例7と同様にして1-[4-[1-(2, 3-ジメチルベンゾイル)-2-メチルスルホニルヒドラジノ] ベンゾイル} -1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリンを得た。

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 1.92 (2H, tt, J=7, 7Hz), 2.12 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.78 (2H, t, J=7Hz), 3.32 (3H, s), 3.70 (2H, t, J=7Hz), 6.55 (1H, d, J=8Hz), 6.78 (1H, t, J=8Hz), 6.92 - 7.24 (9H, m)

## 【0132】実施例9

製造例9で得た4-(4-アミノベンゾイル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4H-チエノ [3, 2-b] アゼピン (356mg) のジクロロメタン (10ml) 溶液に塩化オ-トルオイル (223mg) を加え、次いでピリジン (207mg) を0℃で加えた。反応混 30 合物を室温に1時間保ち、濃縮した。残渣を酢酸エチルで希釈し、この溶液を水、1N塩酸、食塩水の順で洗浄

48

し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣を酢酸エチルとn-ヘキサンとの混合物から結晶化させることにより精製し、4-[4-(2-メチルベンゾイルアミノ) ベンゾイル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4H-チエノ [3, 2-b] アゼピンを得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 1.68 - 1.89 (2H, m), 1.89 - 2.09 (2H, m), 2.48 (3H, s), 2.87 - 3.00 (2H, m), 3.66 - 4.07 (2H, br s), 6.23 (1H, br d, J=3Hz), 6.69 (1H, d, J=6Hz), 7.18 - 7.49 (5H, m), 7.49 - 7.61 (4H, m)

## 【0133】実施例10

実施例9と同様にして次の化合物を得た。

1) 2, 3-ジメチル-8-[4-(2-メチルベンゾイルアミノ) ベンゾイル]-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-8H-チエノ [2, 3-b] アゼピン-4-オン

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 2.07 - 2.26 (2H, m), 2.19 (3H, s), 2.25 (3H, s), 2.50 (3H, s), 2.73 - 2.86 (2H, m), 3.97 (2H, t, J=6Hz), 7.19 - 7.70 (9H, m)

20 【0134】2) 9-[4-(2-メチルベンゾイルアミノ) ベンゾイル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9H-ピリド [2, 3-b] アゼピン

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 1.54 - 1.97 (4H, m), 2.35 (3H, s), 2.84 - 3.06 (2H, br s), 7.12 (2H, d, J=8Hz), 7.10 - 7.21 (1H, m), 7.22 - 7.49 (4H, m), 7.57 (2H, d, J=8Hz), 7.79 (1H, dd, J=2, 7Hz), 8.01 (1H, dd, J=2, 7Hz)

【0135】3) 5-[4-(2-メチルベンゾイルアミノ) ベンゾイル]-10, 11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ [b, f] アゼピン

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 2.48 (3H, s), 2.84 - 3.12 (2H, m), 3.50 - 3.75 (2H, m), 6.97 - 7.61 (17H, m)

フロントページの続き

(51)Int. Cl. <sup>6</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 401/12	2 1 3			
403/12	2 0 7			
409/12	2 1 3			
413/12	2 1 5			
471/04	1 1 3			
	1 1 4			
	1 2 1			
495/04	1 0 8			
// A 6 1 K 31/435	ADP			
	AED			
31/47	ABR			
	ABU			
	ACB			

31/55  
ACX  
ABN  
ACS  
ACV

(C 0 7 D 401/06  
213:82  
215:08)

(C 0 7 D 401/12  
207:416  
215:08)

(C 0 7 D 401/12  
213:82  
215:08)

(C 0 7 D 403/12  
207:416  
223:12)

(C 0 7 D 409/12  
215:08  
333:38)

(C 0 7 D 413/12  
215:08  
261:18)